

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Juni 2001 (28.06.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/45720 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 35/32, A61L 27/22

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12234

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Dezember 2000 (05.12.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 62 248.5 22. Dezember 1999 (22.12.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): TUTOGEN MEDICAL GMBH [DE/DE]; Indus-
triestr. 6, 91077 Neunkirchen am Brand (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BAUMGARTNER,
Ludwig [DE/DE]; Lerchenstr. 51, 90425 Nürnberg
(DE).

(74) Anwalt: MANITZ, FINSTERWALD & PARTNER
GBR; Postfach 22 16 11, 80506 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A BONE MATERIAL ENRICHED WITH BONE GROWTH FACTORS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES MIT KNOCHENWACHSTUMSFAKTOREN ANGEREICH-
ERTEN KNOCHENMATERIALS

(57) Abstract: The aim of the invention is to produce a bone material which is enriched with bone growth factors and whose bone growth factors are released in a delayed manner after surgically applied in the body. To this end, the invention provides a method according to which the bone material is loaded with a bone growth factor or with a mixture of bone growth factors and is then coated with a reabsorbable substance.

(57) Zusammenfassung: Zur Herstellung eines mit Knochenwachstumsfaktoren angereicherten Knochenmaterials, dessen Knochenwachstumsfaktoren nach einer chirurgischen Anwendung im Körper verzögert freigesetzt werden, wird ein Verfahren vorgeschlagen, bei dem das Knochenmaterial mit einem Knochenwachstumsfaktor oder einem Gemisch von Knochenwachstumsfaktoren beladen und mit einem resorbierbaren Stoff ummantelt wird.

WO 01/45720 A1

Verfahren zur Herstellung eines mit Knochenwachstumsfaktoren
angereicherten Knochenmaterials

5

Für das Wachstum von menschlichen oder tierischen Knochen spielen Wachstumsfaktoren, sogenannte BMP's (Bone Morphogenetic Protein), eine entscheidende Rolle. Zur Gewinnung dieser Wachstumsfaktoren wurden zweckmäßige Verfahren entwickelt, bei denen Knochenmaterial demineralisiert und Wachstumsfaktoren in dem demineralisierten Knochenmaterial angereichert wurden. Das mit Wachstumsfaktoren angereicherte Knochenmaterial wird insbesondere in der Chirurgie eingesetzt, um das Knochenwachstum an Defektstellen zu fördern und den Heilungsprozeß des Knochens zu beschleunigen.

Weiterhin sind Verfahren zur Trennung und Gewinnung unterschiedlicher Wachstumsfaktoren aus Knochen bekannt. Abweichend davon können präparative Mengen von Knochenwachstumsfaktoren auf gentechnischem Wege gewonnen werden.

Bei bisher praktizierten Verfahren ist es nachteilig, daß bei einer Verwendung eines mit Knochenwachstumsfaktoren angereicherten Knochenmaterials in der Chirurgie die Knochenwachstumsfaktoren vorzeitig ausgeschwemmt werden, so daß sich das beschleunigte Knochenwachstum nicht über den gesamten Heilungsprozeß des Knochens aufrecht erhalten läßt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren bereitzustellen, mit dem ein mit Knochenwachstumsfaktoren angereichertes Knochenmaterial mit verbesserter Freisetzungsrates hergestellt werden kann.

5

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst.

Die Erfindung basiert auf der Erkenntnis, daß auch die Oberfläche
10 und/oder das Innere von Knochenmaterial mit Hilfe eines geeigneten Verfahrens von einem resorbierbaren Stoff ummantelt werden kann, wobei die Ummantelung eines mit Knochenwachstumsfaktoren angereicherten oder beladenen Knochenmaterials dann die beabsichtigte verzögerte Abgabe der Knochenwachstumsfaktoren bewirkt. Hierdurch können bei einer
15 chirurgischen Anwendung des Knochenmaterials als Transplantat die Knochenwachstumsfaktoren kontinuierlich über längere Zeit und über den gesamten Heilungsprozeß eines Knochens abgegeben werden, wobei die Dauer und Geschwindigkeit der Abgabe von den Eigenschaften der Ummantelung abhängig ist. Eine Steuerung der Wirkstoffabgabe ist beispielsweise über die Dicke und die stoffliche Zusammensetzung der Um-
20 mantelung möglich.

Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind in der Beschreibung und den Unteransprüchen beschrieben.

25

Vorteilhafterweise wird eine Lösung oder Suspension der Knochenwachstumsfaktoren auf die Oberfläche eines geeigneten Knochenmaterials, beispielsweise bovine Spongiosa, das auf herkömmliche Weise von Knochen-

mark befreit wurde, aufgesprüht oder aufgeträufelt. Ferner ist es möglich, das Knochenmaterial in die Lösung einzutauchen, so daß die Lösung von der Oberfläche des Knochenmaterials eingesaugt wird. Hierbei werden die Knochenwachstumsfaktoren überwiegend, jedoch nicht ausschließlich in
5 einem Oberflächenbereich des Knochenmaterials angelagert, wobei im Anschluß an diese Behandlung das mit Knochenwachstumsfaktoren angereicherte Knochenmaterial ummantelt wird.

Um die Knochenwachstumsfaktoren vermehrt auch im Inneren des Knochenmaterials anzureichern, wird in einer Weiterentwicklung beim Auf-
10 sprühen, Aufträufeln oder Einsaugen der Lösung oder Suspension ein Vakuum angelegt. Durch das angelegte Vakuum wird Luft aus dem Inneren des Knochenmaterials abgesaugt, die sonst das Eintreten von Lösungsmittel oder Suspension verhindert.

15 Bei einer weiteren Ausführungsvariante wird das beladene und somit mit Knochenwachstumsfaktoren angereicherte Knochenmaterial zur Ummantelung in vorgefertigte Kapseln, Mulden oder Taschen aus resorbierbarem Stoff eingebettet.

20 Die Knochenwachstumsfaktoren können nach einer weiteren Ausführungsform in einer Lösung oder Suspension des resorbierbaren Stoffes homogen verteilt werden. Diese Lösung oder Suspension kann anschließend auf die Oberfläche des Knochenmaterials aufgesprüht oder aufgeträufelt werden. Weiterhin ist es möglich das Knochenmaterial in die be-
25 sagte Lösung oder Suspension einzutauchen. Bei den vorbezeichneten Verfahrensschritten dringt die Lösung oder Suspension im wesentlichen nur in den Oberflächenbereich des Knochenmaterials vor. Die gleichzeitig

stattfindende Behandlung des Knochenmaterials mit Knochenwachstumsfaktoren sowie dessen Ummantelung mit resorbierbarem Stoff bleibt daher im Wesentlichen auf die Oberfläche begrenzt, wobei auf diese Weise sowohl die Knochenwachstumsfaktoren als auch das Knochenmaterial von dem resorbierbaren Stoff ummantelt werden.

Bei einer bevorzugten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird beim Aufträufeln, Aufsprühen oder Einsaugen der Knochenwachstumsfaktoren enthaltenden Lösung oder Suspension des resorbierbaren Stoffs ein Vakuum angelegt, so daß auch vermehrt das Innere des Knochenmaterials mit ummantelten Knochenwachstumsfaktoren angereichert und ummantelt wird.

Vorteilhafterweise wird als resorbierbarer Stoff Kollagen verwendet, das gelöst oder dispergiert ist oder als Gel vorliegt. Weitere Beispiele für resorbierbare Stoffe sind Gelatine oder Oxycellulose. Das Knochenmaterial kann in Form von Blöcken, Chips oder Pulver eingesetzt werden. Es kann erfindungsgemäß in üblicher Mineral/Matrix-Zusammensetzung vorliegen. Zweckmäßigerweise wird jedoch in dem erfindungsgemäßen Verfahren Knochenmaterial eingesetzt, das ganz oder teilweise demineralisiert ist. Das eingesetzte Knochenmaterial kann sowohl tierischen als auch menschlichen Ursprungs sein.

Bei einer weiteren vorteilhaften Ausführungsvariante wird der oder werden die Knochenwachstumsfaktoren in einer Lösung oder Suspension des resorbierbaren Stoffes homogen verteilt, Anschließend wird Knochenmaterial in Form von Pulver oder Chips in diese Lösung eingebracht und das so erhaltene Zwischenprodukt wird anschließend zu einem schwammartigen

Körper getrocknet, vorzugsweise gefriergetrocknet. Hierdurch kann ein für die Chirurgie äußerst hilfreiches Produkt erhalten werden.

- Bei einer zweckmäßigen Weiterentwicklung wird das Knochenmaterial
- 5 auch mit zumindest einem Antibiotikum beladen. Die Beladung kann auf beliebige Art und Weise beispielsweise durch Zugabe des Antibiotikums zur Lösung oder Suspension des resorbierbaren Stoffs oder durch Aufträufeln des Antibiotikums auf das Knochenmaterial erfolgen.
- Vorzugsweise wird das beladene und mit resorbierbarem Stoff ummantelte
- 10 Knochenmaterial gefriergetrocknet oder durch Wärme getrocknet.

- In einer weiteren zweckmäßigen Weiterentwicklung wird das beladene und ummantelte Knochenmaterial keimfrei hergestellt oder nach dem Trocknen sterilisiert.

- 15 Nachfolgend werden zwei Ausführungsbeispiele für das erfindungsgemäße Verfahren beschrieben:

Beispiel 1

- 20 100 ml einer in bekannter Weise hergestellten 0,5%igen Kollagenlösung werden in einem Behälter mit 100 mg rhBMP-2 versetzt und vorsichtig homogen verrührt. Anschließend wird ein boviner Spongiosa-Knochen mit den Ausmaßen $3 \times 3 \times 2 \text{ cm}^3$ in die Kollagen/BMP-Lösung eingetaucht und unter Vakuum 10 Minuten in der Lösung belassen. Der so behandelte
- 25 Spongiosa-Block wird dem Behälter anschließend entnommen, in eine Wanne gegeben, in einer Gefriertrocknungsanlage stufenweise eingefroren und getrocknet. Schließlich wird der mit BMP angereicherte und mit

Kollagen ummantelte Spongiosa-Block in geeigneter Weise sterilisiert.

Der nach dem beschriebenen Verfahren hergestellte Spongiosa-Block enthält in Kollagen eingeschlossenes BMP, so daß eine vorzeitige Aus-

5. schwemmung bei einer chirurgischen Anwendung als Transplantat verhindert wird. Es erfolgt eine verzögerte Freisetzung von BMP nach Maßgabe des Kollagenabbaus.

- Durch die induktive Wirkung der im Transplantat angereicherten BMP's
10 erfolgt eine beschleunigte Knochenneubildung an einer Defektstelle.

Beispiel 2

- 100 ml einer in bekannter Weise hergestellten 1,0%igen Kollagenlösung werden in einem Behältnis mit 100 mg rhBMP-2 versetzt und vorsichtig
15 homogen verrührt. Anschließend wird die BMP/Kollagenlösung in eine Metallwanne gegeben und es wird Knochenmaterial beispielsweise in Form von Chips aus bovinem Knochen von ungefähr 8 Millimetern Durchmesser hinzugefügt und zur besseren Durchdringung der Chips mit Lösung ein Vakuum angelegt. Die Wanne wird mit Inhalt in einer Gefriertrocknungs-
20 anlage stufenweise eingefroren und getrocknet. Schließlich wird das resultierende Produkt in geeigneter Weise sterilisiert.

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines mit Knochenwachstumsfaktoren
5 angereicherten Knochenmaterials, wobei die Oberfläche und/oder
das Innere des Knochenmaterials mit zumindest einem Knochen-
wachstumsfaktor (BMP) beladen und mit einem resorbierbaren Stoff
ummantelt wird.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß das Knochenmaterial zunächst durch
Aufsprühen, Aufträufeln oder Einsaugen einer oder durch Eintauchen
in eine Lösung oder Suspension des Knochenwachstumsfak-
tors beladen wird, und daß das so behandelte Knochenmaterial an-
15 schließend ummantelt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet, daß durch Anlegen eines Vakuums beim
Aufsprühen, Aufträufeln oder Einsaugen der Lösung oder Suspensi-
20 on auch das Innere des Knochenmaterials mit Knochenwachs-
tumsfaktoren beladen wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3,
dadurch gekennzeichnet, daß das beladene Knochenmaterial zur
25 Ummantelung in vorgefertigte Kapseln, Mulden oder Taschen aus
einem resorbierbaren Stoff eingebettet wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3,
dadurch gekennzeichnet, daß die Ummantelung der Oberfläche
und/oder des Inneren des Knochenmaterials durch Aufsprühen,
Aufträufeln oder Einsaugen einer Lösung oder Suspension des re-
5 sorbierbaren Stoffes, vorzugsweise unter Vakuum, erfolgt.
6. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Knochenwachstumsfak-
toren in einer Lösung oder Suspension des resorbierbaren Stoffes
10 homogen verteilt werden und die Oberfläche und/oder das Innere
des Knochenmaterials anschließend durch Aufsprühen, Aufträufeln
oder Einsaugen dieser Lösung oder Suspension mit Knochen-
wachstumsfaktoren beladen und mit resorbierbarem Stoff umman-
telt wird.
- 15 7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß als resorbierbarer Stoff Kollagen in
Form einer Lösung, einer Suspension als Gel oder Gelatine, Polygly-
colsäure, Polymilchsäure, Oxycellulose oder Gewebekleber, bei-
20 spielsweise Fibrin- oder Acrylkleber, verwendet wird.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß Knochenmaterial in Form von Blök-
ken, Chips oder Pulver verwendet wird.
- 25 9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Knochenwachstumsfak-
toren in einer Lösung oder Suspension des resorbierbaren Stoffes

homogen verteilt werden, anschließend Knochenmaterial in Form von Pulver oder Chips in diese Lösung eingebracht wird und das so erhaltene Zwischenprodukt anschließend zu einem schwammartigen Körper getrocknet, vorzugsweise gefriergetrocknet, wird.

5

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ganz oder teilweise demineralisiertes Knochenmaterial verwendet wird.

10 11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Knochenmaterial mit zumindest einem Antibiotikum beladen wird.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das beladene Knochenmaterial gefriergetrocknet wird.

15

13. Knochenmaterial, hergestellt durch ein Verfahren nach zumindest einem der vorstehenden Ansprüche.

20

14. Verwendung eines Knochenmaterials nach Anspruch 13 als chirurgisches Transplantat.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K35/32 A61L27/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, PASCAL, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 31661 A (LINDHOLM T SAM ;MATTINEN AULIS (FI)) 4 September 1997 (1997-09-04) example 7 ---	1-14
X	WO 98 40113 A (GROOMS JAMIE M ;UNIV FLORIDA (US); WIRONEN JOHN F (US); UNIV FLORI) 17 September 1998 (1998-09-17) page 11, line 3 - line 12 ---	1-14
X	US 4 394 370 A (JEFFERIES STEVEN R) 19 July 1983 (1983-07-19) column 3, line 25 -column 4, line 43 ---	1-14
X	WO 96 39203 A (BIOCOLL LAB INC) 12 December 1996 (1996-12-12) example 10 ---	1-14
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 April 2001

Date of mailing of the international search report

11/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seegert, K

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 563 489 A (URIST MARSHALL R) 7 January 1986 (1986-01-07) claims ---	1-14
Y	US 4 975 527 A (TAKAOKA KUNIO ET AL) 4 December 1990 (1990-12-04) claims ---	1-14
Y	GB 2 164 042 A (KYOCERA CORP; NITTA GELATIN KK) 12 March 1986 (1986-03-12) example 4 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/12234

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9731661	A	04-09-1997	AU 4721696 A EP 0883410 A FI 981818 A	16-09-1997 16-12-1998 12-10-1998
WO 9840113	A	17-09-1998	AU 6552898 A EP 0984797 A HU 0001811 A PL 335800 A SK 125799 A	29-09-1998 15-03-2000 28-10-2000 22-05-2000 14-08-2000
US 4394370	A	19-07-1983	US 4472840 A	25-09-1984
WO 9639203	A	12-12-1996	AU 6107496 A CA 2222626 A CN 1192700 A EP 0851772 A	24-12-1996 12-12-1996 09-09-1998 08-07-1998
US 4563489	A	07-01-1986	NONE	
US 4975527	A	04-12-1990	EP 0206801 A JP 6062679 B JP 62089629 A	30-12-1986 17-08-1994 24-04-1987
GB 2164042	A	12-03-1986	JP 1868286 C JP 5075425 B JP 60253455 A CH 667394 A DE 3519073 A FR 2564732 A	26-08-1994 20-10-1993 14-12-1985 14-10-1988 19-12-1985 29-11-1985

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/12234

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 4 563 489 A (URIST MARSHALL R) 7. Januar 1986 (1986-01-07) Ansprüche	
Y	--- US 4 975 527 A (TAKAOKA KUNIO ET AL) 4. Dezember 1990 (1990-12-04) Ansprüche	1-14
Y	--- GB 2 164 042 A (KYOCERA CORP; NITTA GELATIN KK) 12. März 1986 (1986-03-12) Beispiel 4	1-14
	---	1-14

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9731661	A	04-09-1997	AU	4721696 A	16-09-1997
			EP	0883410 A	16-12-1998
			FI	981818 A	12-10-1998
WO 9840113	A	17-09-1998	AU	6552898 A	29-09-1998
			EP	0984797 A	15-03-2000
			HU	0001811 A	28-10-2000
			PL	335800 A	22-05-2000
			SK	125799 A	14-08-2000
US 4394370	A	19-07-1983	US	4472840 A	25-09-1984
WO 9639203	A	12-12-1996	AU	6107496 A	24-12-1996
			CA	2222626 A	12-12-1996
			CN	1192700 A	09-09-1998
			EP	0851772 A	08-07-1998
US 4563489	A	07-01-1986	KEINE		
US 4975527	A	04-12-1990	EP	0206801 A	30-12-1986
			JP	6062679 B	17-08-1994
			JP	62089629 A	24-04-1987
GB 2164042	A	12-03-1986	JP	1868286 C	26-08-1994
			JP	5075425 B	20-10-1993
			JP	60253455 A	14-12-1985
			CH	667394 A	14-10-1988
			DE	3519073 A	19-12-1985
			FR	2564732 A	29-11-1985